

**PLAN DEL AÑO FISCAL 2003 DE LOS
INSTITUTOS NACIONALES DE LA
SALUD PARA INVESTIGACIONES
RELACIONADAS CON EL VIH**

III. ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

**PREPARADO POR LA
OFICINA DE INVESTIGACIONES DEL SIDA,
INSTITUTOS NACIONALES DE LA SALUD**

ÁREA DE ÉNFASIS:

Etiología y Patogénesis

ASUNTOS CIENTÍFICOS

En la búsqueda de vacunas para prevenir la infección del VIH y de medicamentos más eficaces para contener la infección y tratar las infecciones oportunistas (OIs por sus siglas en inglés), tumores, y otras manifestaciones de un sistema inmune en mal funcionamiento, se necesita un conocimiento mejor de cómo se establece la infección del VIH y qué causa la deficiencia inmune profunda y las complicaciones terribles que acompañan a esta infección. ¿Qué función desempeñan los productos específicos del VIH (los genes virales y sus productos de proteínas) en el ciclo de vida viral en las células individuales y dentro del cuerpo de individuos infectados? ¿Cómo se transmite el VIH entre células y entre individuos? ¿Qué contribuye el sistema inmune para controlar la infección y el proceso de la enfermedad? ¿Qué mecanismos están involucrados en el daño de células y la destrucción de los sistemas inmune, nervioso y otros que el VIH afecta? ¿Qué factores huéspedes y cofactores influyen el curso y resultado de la infección del VIH? ¿Cuál es la relación de la infección del VIH a las malignidades asociadas, OIs, deterioración neurológica, y trastornos metabólicos que caracterizan el SIDA? Estas preguntas extraordinarias definen los asuntos contemporáneos centrales abarcados dentro del área de investigaciones de etiología y patogénesis.

BIOLOGÍA DEL VIH

Desde el aislamiento inicial del VIH en 1983 y su identificación poco después como el agente causante del SIDA, se ha realizado gran progreso sobre el conocimiento y estructura genética y variabilidad del genoma viral, los aspectos críticos del ciclo de vida viral, y las funciones de

los productos de genes virales y sus interacciones con el huésped. Los conocimientos que se han adquirido de las investigaciones básicas en estas áreas proporcionan la base para todos los esfuerzos para desarrollar terapias actuales para tratar la infección del VIH. La explicación de la estructura y función de dos de las enzimas virales críticas—transcriptasa y proteasa inversa—ha representando un paso crítico en el desarrollo de medicamentos eficaces contra el VIH. Percepciones similares de investigaciones básicas hacia los mecanismos de la entrada del virus y los mecanismos por los cuales se establece y propaga la infección, también son cruciales para los esfuerzos de desarrollo de vacunas.

El desafío permanece en desarrollar medicamentos para el tratamiento de la infección del VIH que sean más económicos, más fáciles de tomar, más fuertes, y con menos efectos desfavorables, junto con microbicidas para prevenir la transmisión sexual de la infección del VIH; e identificar inmunogenes capaces de provocar una respuesta neutralizante fuerte para el desarrollo de vacunas eficaces.

Los avances científicos recientes en las investigaciones del SIDA, tales como la resolución de la estructura de cristal de gp41 y gp120 unidos a CD4 y un anticuerpo neutralizante, la delineación de muchas de las interacciones moleculares entre proteínas reglamentarias viralmente codificadas y los factores de células huéspedes, percepciones recientes hacia requisitos críticos para la reproducción viral, y la identificación de intermediarios estructurales conservados de gp41 que pudiesen provocar una respuesta neutralizante fuerte y reactiva cruzada, nos están dando la oportunidad de identificar estos objetivos virales y celulares nuevos para intervenciones terapéuticas y preventivas.

PRIORIDAD PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:

- **Facilitar el traspaso de nuevos enfoques hacia la biología del VIH para desarrollar nuevas intervenciones para la prevención y tratamiento de la infección por el VIH.**

TRANSMISIÓN, IMPLANTACIÓN, Y PROPAGACIÓN DE LA INFECCIÓN DEL VIH

Se debe poner énfasis en la aclaración de las estructuras y un mejor entendimiento de la bioquímica, interacción, y función biológica de los constituyentes de virus y células huéspedes pertinentes. Estos estudios se deben concentrar en definir las funciones de los productos de células huéspedes y genes virales específicos en la reproducción, persistencia y patogénesis del VIH. También, los NIH deben desempeñar una función instrumental facilitando investigaciones colaboradoras con el fin de desarrollar e implementar pruebas validadas biológicamente pertinentes para el escrutinio de los medicamentos.

A pesar de los formidables avances científicos en las investigaciones del SIDA, los factores que determinan la transmisión del VIH y las variables que puedan influir la susceptibilidad de una persona a la infección del VIH después de la exposición todavía no se comprenden claramente. La resistencia observada a la infección del VIH-1 en varios sujetos expuestos que poseen una supresión homocigótica en uno de los genes codificando un coreceptor quimiocínico para aisladores del VIH-1 primarios acentuó la importancia de la utilización de coreceptores en la transmisión del VIH-1. Nuevos datos interesantes también han demostrado que una célula dendrítica nueva (DC por sus siglas en inglés) lectina tipo C específica llamada SEÑAL DC desempeña una función importante en establecer el primer contacto entre la DC y las células T inactivas. En conjunto, estos hallazgos sugieren claramente que la interacción temprana del VIH con las células seleccionadas en el punto de entrada es crítica para la implantación subsiguiente y propagación de la infección.

Recientemente, los estudios eventuales en parejas incongruas han proporcionado pruebas que la carga viral de sangre periférica es el pronóstico más importante del riesgo de la transmisión heterosexual del VIH. Estos hallazgos tienen implicaciones importantes para el desarrollo de estrategias de prevención, ya que sugieren que la reducción de la carga viral en personas infectadas con el VIH, resultará en menos contagiosidad. En los mismos estudios, la circuncisión también parece que evita la adquisición del VIH, acentuando la función de factores biológicos así como el comportamiento en la transmisión del VIH.

Las investigaciones financiadas por los NIH proveen énfasis especial a estudios para definir la función de componentes del compartimiento mucoso, aspectos celulares y moleculares de la inmunidad mucosa innata y adaptable, factores virales y genéticos huéspedes, y cofactores tales como otros agentes contagiosos, enfermedades transmitidas sexualmente (STDs por sus siglas en inglés), y procesos inflamatorios locales, de la adquisición y transmisión del VIH-1. Este conocimiento básico es crucial en nuestros esfuerzos para desarrollar vacunas y microbicidas eficaces. En los países con bajo desarrollo, donde las tasas de infección han subido a más del 20 por ciento en algunos países y pocas personas pueden pagar por los medicamentos antiretrovirales, el asunto principal sigue siendo cómo parar la transmisión del virus por medio de intervenciones preventivas eficaces.

PRIORIDAD PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:

- **Aclarar los determinantes biológicos de la transmisión del VIH entre individuos y definir los mecanismos por los cuales los factores de huéspedes, factores virales y cofactores puedan influir el proceso de la transmisión viral.**

Se debe poner énfasis en los estudios enfocados en cohortes que representan principalmente la epidemia progresiva del VIH. Esto se puede facilitar por medio de estudios cuyos diseños reflejan la interacción colaboradora de científicos básicos e investigadores basados en las poblaciones.

Los esfuerzos deben dirigirse al entendimiento de la habilidad de la transmisión del virus libre de células y asociados con células en varios líquidos del cuerpo en diferentes puntos de entrada (particularmente mucosa), mecanismos y medida del tiempo de entrada inicial, las células que representan el primer objetivo de la infección, mecanismos de división del virus en secreciones genitales, la relación entre los hallazgos biológicos y la organización anatómica del tejido mucoso, y la función de genotipos/fenotipos virales y dosis en la entrada del VIH e implantación de la infección. También se debe poner énfasis en permitir la disponibilidad de tecnologías emergentes en la genética, genómica y proteómica funcional y la evaluación de reacciones inmunes huéspedes para estudios de la biología de la transmisión del VIH.

**MECANISMOS
PATOGENICOS
DE LA INFECCIÓN
DEL VIH**

Las investigaciones continuas en los NIH sobre los niveles de sistemas molecular, celular y de órganos están elucidando los mecanismos patogénicos de la infección por el VIH. Las investigaciones a nivel celular y molecular incluyen estudios de mecanismos por los cuales el VIH infecta varios tipos de células, la interacción entre los elementos reglamentos virales y los factores de células huéspedes que aparentan estar dirigidos a mantener una infección persistente, y los mecanismos virales y mediados por huéspedes que influyen el nivel de manifestación viral que se observa en las etapas sucesivas de la enfermedad del VIH. Ya que el VIH afecta grandemente el sistema inmunológico, las investigaciones continuas también están enfocadas en elucidar los procesos patogénicos virales y mediados por la inmunidad que resultan en la pérdida severa de la función inmune, la activación inmune inapropiada y la interrupción de la manifestación y producción de citocina inmunomodulatoria observada en la infección y enfermedad del VIH.

Los investigadores apoyados por los NIH han demostrado que niveles significativos del virus están presentes en la plasma durante todas las etapas de la infección del VIH, incluyendo la fase clínicamente asintomática, y que la reproducción activa del virus está enlazada directamente a la pérdida de las poblaciones de células T en individuos infectados y se correlaciona con el progreso a la enfermedad. Este modelo de la patogénesis de SIDA implicaría que el VIH induce la enfermedad reproduciéndose en niveles altos en células T de CD4, y eventualmente debilitando el sistema inmune y causando que falle. Sin embargo, el virus de inmunodeficiencia simia (SIV por sus siglas en inglés) se reproduce en niveles altos en la sangre de monos verdes de África sin causar ningún síntoma o enfermedad, indicando

claramente que los niveles altos de viremia no llegan necesariamente a la enfermedad. Los factores huéspedes o la naturaleza específica de la respuesta huésped desempeñan una función crítica en determinar si la enfermedad surge y cuando surge después de la infección. La interacción del VIH con su huésped es un proceso dinámico que varía a través del curso de la infección desde las etapas muy tempranas a las más avanzadas. Las interrupciones de tratamientos estructurados parecen ser muy eficaces en estimular las respuestas inmunes antivirales y en controlar el rebote viral en los pacientes durante la infección de VIH primaria pero no en pacientes con más infecciones crónicas. La actividad auxiliar de la célula T de CD4 disminuye rápidamente después de la infección de VIH primaria y no se restablece por medio de terapias antivirales eficaces aplicadas más tarde. Los estudios de la interacción de huésped-virus *in vivo* en las diferentes etapas de la infección y enfermedad de VIH tienen grandes implicaciones para un mejor entendimiento de los efectos y naturaleza de la respuesta del huésped hacia el VIH, los procesos que llevan a la pérdida de control de la reproducción del VIH y la patogénesis de SIDA.

PRIORIDAD PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:

- **Definir la dinámica de la interacción de virus-huésped a través del curso de la infección de VIH.**

El éxito tremendo de las terapias antiretrovirales eficaces en reducir la viremia en la plasma a niveles no detectables había planteado la posibilidad interesante que la terapia prolongada pudiese llevar hacia la destrucción del virus. Sin embargo, datos recientes han indicado que el virus puede persistir en el cuerpo de pacientes infectados con el VIH por casi toda la vida. El VIH puede permanecer en un depósito latente de células T de CD4 de memoria inactiva que se establece muy temprano después de la infección y reproduciéndose constantemente, si bien a niveles muy bajos, aunque en la presencia de terapias antiretrovirales capaces de llevar a la carga viral debajo de los límites de detección. La reproducción continua progresiva viral pudiese explicar la media vida larga aparente del depósito infectado latentemente, ya que esto se pudiese cultivar nueva y continuamente de células T de CD4 activadas y monocitos /macrófagos infectados recientemente con el VIH. Los monocitos y macrófagos también aparentan representar un depósito significativo para la reproducción viral en pacientes bajo terapias antiretrovirales. Se necesita un entendimiento mejor de los distintos mecanismos de la persistencia viral para comprender las razones por el fracaso de los medicamentos, para planificar enfoques razonables para el control y la destrucción del virus, y para evaluar mejor el impacto de la persistencia en la transmisión del VIH y sus implicaciones para la prevención del VIH.

PRIORIDAD PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:

- **Investigar los mecanismos de la persistencia de la infección de VIH.**

Los esfuerzos de investigaciones deben enfocarse en la explicación de las células y depósitos de tejidos de la reproducción del virus persistente y sus regímenes de transferencia, los mecanismos del estado latente y reactivación viral, el impacto de la reproducción viral al nivel bajo en la transmisión del virus, y la habilidad de la inmunidad natural e inducida en controlar y eliminar las infecciones persistentes.

El énfasis nuevo en los aspectos dinámicos y cuantitativos de la reproducción del VIH también va en conjunto con esfuerzos nuevos para cuantificar la dinámica de la población de las células T *in vivo* durante las distintas etapas de la infección y enfermedad del VIH. Estos esfuerzos tienen grandes implicaciones para el entendimiento del mecanismo atrás de los asuntos más centralizados y sin resolverse en la inmunopatogénesis mediada por el VIH: la pérdida de células T de CD4 y la inhabilidad de la capacidad regenerativa del sistema inmune para compensar los daños inducidos por el virus. Se han sugerido varios mecanismos, ya sean directos o indirectos; sin embargo, el mecanismo crítico no se ha solucionado. Nuevos desarrollos tecnológicos que permiten a investigadores medir la dinámica de la población de linfocitos y cantidades de células que recientemente se trasladaron del timo durante la infección, enfermedad y terapia del VIH pueden proporcionar percepciones valiosas sobre este proceso patogénico.

PRIORIDAD PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:

- **Definir los mecanismos directos e indirectos que llevan a la pérdida de células T después de la infección del VIH y los factores que determinan la reconstitución numérica y funcional de poblaciones de células T respondiendo a la terapia.**

La aclaración de estos mecanismos será crítica para generar principios y enfoques terapéuticos nuevos que considerarán parámetros cinéticos virales y celulares. Los mecanismos compensatorios potenciales para reponer las células T perdidas incluyen la expansión periférica de células de memoria residuales y el aumento en la producción de células ingenuas por el timo. Las terapias antiretrovirales actuales eficaces llevan a un aumento rápido en las células T de CD4 y CD8 de memoria, probablemente debido a la redistribución de órganos linfoides, una reducción en la destrucción de células, y la expansión periférica. Sin embargo, la regeneración de la compilación de células T se demora generalmente por muchos meses y requerirá finalmente producción de células T nuevas del timo.

El entendimiento del desarrollo y funcionamiento normal del sistema inmune humano es esencial para nuestra habilidad de entender los efectos del VIH en el sistema inmune y la patogénesis del SIDA. Este entendimiento también es clave para el diseño de enfoques de reconstitución inmune razonables en personas bajo tratamientos antiretrovirales e identificar las características de la reacción inmune que se necesitan para una vacuna de protección. Los descubrimientos fenomenales en la inmunología en las últimas décadas se han desarrollado en estudios del sistema inmunológico de ratones. Mientras que se pueden aprender lecciones importantes de estos estudios experimentales, no todos los hallazgos del modelo del ratón se pueden trasladar directamente al sistema humano debido a su heterogeneidad y complejidad.

PRIORIDAD PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:

- **Mejorar y expandir estudios innovadores de la inmunología humana para guiar el desarrollo de vacunas y los esfuerzos de reconstitución inmune.**

Se debe poner énfasis en un mejor entendimiento del descubrimiento y mantenimiento de la memoria inmunológica. También se debe poner énfasis a la definición y validación de indicadores y pruebas que mejorarán nuestro entendimiento y habilidad de estudiar la función inmune en los humanos, especialmente, aquellos enfoques que permiten el estudio de la regulación y función *in vivo* del sistema inmunológico. Descubrimientos tecnológicos recientes nos están dando la oportunidad de evaluar con precisión la cantidad y función de las células T en la infección del VIH. Éstas son la técnica de tetramer que nos permite analizar células T de CD8 específicas antígenas durante el proceso de infección, el método no radioactivo que mide directamente la transferencia de linfocitos en humanos, la prueba ELISPOT que mide la secreción de citocinas como respuesta a un estímulo antigénico, la prueba de producción de citocina intracelular de una célula, y la técnica de círculos de eliminación que identifica las células T recientemente trasladadas del timo. El uso de estas técnicas innovadoras ya está proporcionándole a los investigadores del VIH percepciones críticas en los efectos de la infección del VIH, terapia antiretroviral, y vacunas preventivas o terapéuticas potenciales en el sistema inmunológico. Nuestros intentos de preservar o reconstituir la función inmune en personas infectadas con el VIH, también se beneficiarán de los esfuerzos enfocados dirigidos a explicar los mecanismos homeostáticos y regeneradores de las poblaciones de linfocitos, los indicadores para células verdaderas derivadas del timo, los factores que pudiesen influir la capacidad de proliferación de células T o supervivencia en el estado normal y con la enfermedad del VIH, el impacto

inmunológico de las terapias a largo plazo, e intervenciones potenciales para mejorar la función tímica y la generación de células T ingenuas. Así mismo, los esfuerzos enfocados dirigidos hacia la clasificación funcional de células efectoras de CD8, analizar la inmunidad humoral y celular en microambientes (especialmente en sitios mucosos), y un mejor entendimiento de los mecanismos que llevan al mantenimiento de la memoria inmunológica beneficiarán mayormente las investigaciones dirigidas al desarrollo de vacunas eficaces contra el VIH.

El apoyo continuo de las investigaciones *in vivo* es una prioridad alta en los NIH, para entender mejor la interacción entre el virus y la reacción del sistema inmune huésped. Los estudios de cohortes longitudinales patrocinados por los NIH constituyen un recurso importante para las investigaciones de patogénesis. Cohortes específicos, tales como aquellos no progresivos a largo plazo, individuos expuestos al VIH pero no infectados, y progresivos rápidos, proveerán indicios para investigaciones de tratamientos y vacunas ayudando a clasificar los perfiles de reacción inmune y proporcionando información en correlativos de inmunidad. Las investigaciones *in vivo* en mecanismos de inmunopatogénesis mediada por el virus también utilizan modelos de animales. Todos los modelos de animales disponibles, pero en particular los modelos de primados no humanos han contribuido y continúan contribuyendo a nuestro entendimiento de los mecanismos de la enfermedad.

En respuesta a los demográfica variable de la infección por el VIH, se han diseñado estudios para explicar los mecanismos patogénicos más prominentes en mujeres, niños y adolescentes infectados con el VIH. Como parte de este esfuerzo, los NIH apoyan una serie de estudios de cohortes epidemiológicos enfocados específicamente en las mujeres, adolescentes y niños. El estudio de las muestras de pacientes y datos generados por estos cohortes está proporcionando información crítica sobre los mecanismos de transmisión, el curso del progreso de la enfermedad, y la reacción a la terapia en estas poblaciones.

Generalmente, la ciencia básica que caracteriza las investigaciones de etiología y patogénesis del VIH es neutral con respecto al género. No se anticipa que los mecanismos básicos de la reproducción y patogénesis viral sean diferentes en mujeres y hombres. Sin embargo, existen diferencias en la manera que la infección del VIH se transmite y cómo la enfermedad se manifiesta en las mujeres y los hombres. Además, los estudios recientes han encontrado diferencias en la dinámica viral en las mujeres comparado a los hombres, y estudios adicionales aseguran la aclaración de las aseveraciones biológicas de estos hallazgos. Algunos de los estudios que analizan las

diferencias de sexos comparan factores fuera del sexo en los pacientes. Es más probable que las mujeres infectadas con VIH sean pobres, pertenezcan a minorías raciales, estén mal de la salud, y usen drogas inyectables. Estos son todos los factores que pueden tener efectos significativos en la salud, tanto para mujeres como para hombres afectados con el VIH. La edad también está perfilándose como un factor importante a considerar, debido al aumento en la supervivencia de las personas infectadas por VIH y el aumento en los individuos infectados con VIH recientemente en diferentes etapas de la vida.

PRIORIDAD PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:

- **Investigar el impacto del género, raza, y edad en la biología de la infección del VIH y en las reacciones a las terapias y vacunas.**

MANIFESTACIONES DE LA ENFERMEDAD

La infección por el VIH afecta el funcionamiento de prácticamente todos los sistemas de los órganos del cuerpo. Estudios actuales básicos y clínicos apoyados por los NIH están enfocados en la clasificación de enfermedades asociadas con el VIH/SIDA y en la evaluación de su contribución correspondiente al progreso general de la enfermedad en el SIDA. Los NIH están trabajando para mejorar el flujo bidireccional entre las observaciones básicas y clínicas y los programas de intervención de las complicaciones relacionadas con el VIH.

La disponibilidad de medicamentos antivirales nuevos y más eficaces y modalidades de tratamientos está beneficiando el curso de la infección del VIH y ha cambiado la incidencia y naturaleza de algunas de sus manifestaciones. La influencia de terapias antiretrovirales nuevas, capaces de disminuir la carga viral a niveles no detectables, en la historia natural del SIDA está proporcionando una oportunidad sin precedente para obtener ideas de los mecanismos patogénicos que caracterizan las manifestaciones de la enfermedad asociados con la infección del VIH y el SIDA. Desafortunadamente, el uso de estas terapias está también asociado con una serie de efectos secundarios y complicaciones que estamos comenzando a apreciar y estudiar.

Cambios metabólicos y en la composición del cuerpo

El estudio de las manifestaciones asociadas con el VIH está cambiando rápidamente como resultado de la introducción de las terapias antirerovirales eficaces y la disminución relacionada en la incidencia de OIs. La incidencia de la consunción ha disminuido, y la resistencia a la insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y la distribución irregular de grasa (ya sea agotamiento o acumulación) se ha representado en individuos

infectados con el VIH que participan en terapias antiretrovirales. Estas manifestaciones son una verdadera razón para preocuparse con grandes implicaciones a la salud pública. Los pacientes están experimentando problemas en cumplir con los regímenes cuando estos síntomas ocurren, algunos paran de tomar medicamentos, y otros no comienzan las terapias debido al evento posible de cambios físicos de desfiguración y el riesgo a largo plazo de complicaciones cardiovasculares. Estos cambios se consideraron inicialmente como un síndrome único referido comúnmente como lipodistrofia. Los datos recientes sugieren en vez síndromes múltiples con diferentes etiologías. Los inhibidores de proteasa se asociaron primeramente con estos cambios metabólicos y de composición del cuerpo, pero los datos recientes han indicado que los pacientes del VIH que se tratan con inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos solamente (NRTIs por sus siglas en inglés), también tienen estos síntomas. Además de los efectos directos de estos medicamentos, la edad, la duración de la terapia, enfermedad de VIH y volver a tener buena salud después de la supresión de la reproducción viral pueden desempeñar también una función en el desarrollo de estas anormalidades. Con la duración más larga de la terapia, se han reportado muchas otras complicaciones en relación con el tratamiento contra el VH actual, incluyendo osteopenia, acidosis láctica, pancreatitis, y toxicidades del hígado. El daño y agotamiento mitocondrial que resulta de la actividad inhibitoria contra polimerasa de gamma de DNA de algunos de estos medicamentos pueden potencialmente estar involucrados en la etiología de estas complicaciones.

PRIORIDAD PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:

- **Avanzar en el entendimiento de los mecanismos responsables por las toxicidades y complicaciones a largo plazo de la terapia antiretroviral y los factores que caracterizan los cambios en las causas de morbilidad y mortalidad en una época de terapias más y más eficaces.**

La explicación de los factores que contribuyen a los cambios metabólicos y composición del cuerpo, toxicidades y consecuencias a largo plazo de la terapia antiretroviral permitirá terapias eficaces que se adapten al mecanismo específico por el cual ocurren, con el potencial de mejorar la calidad de vida en personas infectadas con el VIH.

A pesar de que la incidencia de la consunción ha disminuido, se mantiene como uno de los aspectos más desastrosos y una de las causas más importantes de la morbilidad y mortalidad en quienes no responden o no tienen acceso a terapias antiretrovirales potentes, tales como aquellos en

los países con bajo desarrollo. La pérdida de peso por el SIDA resulta en una reducción significativa en la supervivencia, independiente de otros factores influyentes, incluyendo el cálculo de células CD4 y los antecedentes de la infección o malignidad.

La introducción de las terapias antiretrovirales eficaces ha cambiado la historia natural de la infección de VIH y ha llegado a un descenso significativo en la morbilidad y mortalidad en las personas infectadas con VIH en los países desarrollados. Sin embargo, la terapia contra el VIH no es una cura y no beneficia exitosamente a todos los infectados. La enfermedad del hígado en sus últimas etapas y la falta de funcionamiento del hígado se están convirtiendo una causa de muerte creciente en pacientes infectados con VIH. Sin embargo, ya que las causas múltiples coincidentes de los daños del hígado están asociadas con la infección de VIH, incluyendo la infección secundaria de los virus de hepatitis, hepatotoxicidades antiretrovirales, OIs y cánceres, el impacto de cada causa de la lesión del hígado en la supervivencia del paciente en una época de terapias eficaces no está definido. Los estudios epidemiológicos en cohortes extensas contribuirán a identificar los cambios en las causas de morbilidad y mortalidad como resultado de la disponibilidad de las terapias eficaces en las comunidades infectadas con VIH y proporcionándonos con la perspicacia útil hacia sus etiologías.

Malignidades relacionadas con el SIDA

El SIDA está asociado con un espectro amplio de neoplasmas, incluyendo sarcoma de Kaposi (KS por sus siglas en inglés), linfomas, carcinomas cervicales y ano genitales relacionados con el papilomavirus humano (HPV por sus siglas en inglés), enfermedad de Castleman, leiomiomas, leiomiomas, y carcinomas hepatocelulares relacionados con la hepatitis B. Debido a que el VIH causa inmunosupresión y casi todas las malignidades asociadas con el SIDA están relacionadas fuertemente con virus, la infección del VIH proporciona un modelo único para estudiar la interacción de los virus, el mal funcionamiento del sistema inmune, y el desarrollo de cánceres. Los investigadores apoyados por los NIH están tratando de aclarar la función mecánica de la estimulación crónica mediada por las proteínas virales y celulares, niveles altos de citocinas promoviendo el crecimiento presente en sujetos infectados con el VIH, y los virus de DNA y RNA humanos y su interacción directa o indirecta con VIH en el desarrollo de malignidades asociadas con el SIDA. Los estudios del KS relacionado con el SIDA han acentuado la posible función causante de un virus de herpes humano (HHV-8 por sus siglas en inglés), factores de crecimiento angiogénicos, y las proteínas del VIH liberadas en el medio ambiente fuera de las células en la

etiología de este neoplasma. La explicación de los factores interactivos involucrados en la patogénesis de las malignidades asociadas con el SIDA posiblemente causará la identificación de objetivos nuevos para la prevención y tratamiento.

Después de la introducción de terapias antiretrovirales eficaces, los estudios preliminares han demostrado una disminución sorprendente en la incidencia del KS, pero no se ha reportado ninguna disminución en el linfoma no Hodgkin (NHL por sus siglas en inglés) u otras malignidades asociadas con el SIDA. Se necesita hacer un seguimiento más extenso para percibir claramente el impacto de la terapia eficaz y la supervivencia prolongada de personas infectadas con el VIH con relación al riesgo del desarrollo del cáncer.

Neuropatogénesis

La enfermedad neurológica y el mal funcionamiento del comportamiento neurológico asociados con la infección del VIH causan morbilidad y mortalidad considerable en niños y adultos afectados. Estas manifestaciones incluyen enfermedades asociadas con la infección oportunista del cerebro que resulta de la inmunodeficiencia fundamental y el complejo de demencia del SIDA, un trastorno el cual es único en la infección del VIH. El VIH entra en el sistema nervioso central (CNS por sus siglas en inglés) muy temprano durante la infección, aunque la manifestación de la deficiencia neurológica ocurre en las últimas etapas de la infección del VIH. Los intensos esfuerzos investigativos se han concentrado en la aclaración de la función de la persistencia del VIH en el parénquima del cerebro en el desarrollo de la enfermedad del CNS. Se ha descubierto que las células que representan el virus del VIH o inmunodeficiencia simia (SIV por sus siglas en inglés) en pacientes o monos con el SIDA son principalmente macrófagos perivasculares, es decir, células derivadas de monocitos viajando hacia el cerebro que tienen una rotación muy rápida. Estos hallazgos dan lugar a la posibilidad interesante que el depósito viral en el CNS no esté compuesto de células infectadas persistente u ocultamente pero de células sometidas a rotaciones continuas. Las investigaciones apoyadas por los NIH están dirigidas al entendimiento de cómo la infección del VIH contribuye al daño del sistema nervioso a través de la interacción directa del VIH con las células neuronas y no neuronas y mecanismos indirectos, tales como aquellos medidos por citocinas, quimiocinas y neurotoxinas liberadas respondiendo a la infección o la respuesta inflamatoria local a la infección. Las áreas importantes de investigaciones continuas incluyen la determinación de cómo el VIH entra y crea la infección en las distintas secciones del CNS y la correlación entre el límite de la reproducción del VIH *in vivo* y la incidencia y severidad de las complicaciones neurológicas. También se está investigando

la función posible del CNS como depósito de la infección del VIH en el ambiente relacionado con terapias antivirales con disponibilidad biológica del CNS limitada. En todos estos estudios se le da énfasis especial a los modelos in vivo de la neuropatogénesis y a la integración de estudios básicos de investigaciones sobre las complicaciones neurológicas del SIDA con estudios de historia natural y pruebas clínicas continuas.

Infecciones oportunistas e infecciones secundarias

La infección del VIH resulta en el daño progresivo del sistema inmunológico de individuos infectados y los hace susceptibles a una serie diversa de bacterias, virus, hongos y protozoos que representan las causas mayores del sufrimiento y muerte de individuos infectados con el VIH-1. Las OIs pueden afectar virtualmente todos los sistemas de tejidos y órganos en el cuerpo, resultando en un riesgo funcional severo. Actualmente, los NIH apoyan una cartera exhaustiva de investigaciones básicas sobre la patogénesis de las OIs asociadas con el SIDA. Actualmente, las investigaciones apoyadas están dirigidas hacia el desarrollo de métodos para cultivar y crecer estos patógenos in vitro (en laboratorios), desarrollando modelos de animales para estudiar la patogénesis de la enfermedad, poniendo en secuencia estos genomas de microorganismos contagiosos, identificando nuevos objetivos para intervenciones terapéuticas, y facilitando el descubrimiento y desarrollo de los agentes profilácticos y terapéuticos. Se le da énfasis especial a las interacciones entre el patógeno y el huésped y su sistema inmune. Esta investigación permitirá obtener un entendimiento mejor de la implantación de la infección, mecanismos del control inmune por el huésped, evasión del patógeno y la contribución de la reacción inmune del huésped a la enfermedad.

El uso de terapias antiretrovirales potentes ha resultado en una disminución sorprendente en la incidencia de las OIs sugiriendo que el aumento en el número de células inmunes que surge de las terapias antiretrovirales eficaces viene acompañado de la recuperación de la sensibilidad funcional a antígenos de varios patógenos oportunistas importantes. Sin embargo, el desarrollo de OIs durante los primeros 2 meses de la terapia antiretroviral eficaz también se ha descrito, sugiriendo que la recuperación de la función inmune pudiese ser parcial o demorada. También, se han reportado manifestaciones nuevas en las personas infectadas con el VIH que toman medicamentos contra el VIH como resultado de la reconstitución de sus reacciones inmunes.

Las OIs siguen siendo la complicación más importante de la infección del VIH y la causa principal de la muerte en pacientes del SIDA. El conocimiento de la biología y patogénesis fundamental de estos organismos, sus

interacciones con el sistema inmune del huésped, y el efecto de la reconstitución inmune asociada con la terapia en el curso y manifestaciones clínicas de las OIs se convertirá en enfoques razonables nuevos o adicionales para la prevención y tratamiento de OIs en pacientes bajo terapias antiretrovirales, así como en pacientes que no tienen acceso a, o que no responden a las terapias antiretrovirales.

Así como las OIs clásicas que fueron el indicio de VIH/SIDA son menos comunes como resultado de la introducción de terapias antiretrovirales eficaces y el uso de profilaxis contra las infecciones oportunistas, las infecciones secundarias han surgido como complicaciones significantes en la infección del VIH. Las infecciones secundarias del virus de hepatitis B y C (HBV y HCV por sus siglas en inglés) se están convirtiendo en las más predominantes en los pacientes infectados con VIH en los países desarrollados y los estudios epidemiológicos han indicado que la enfermedad crónica del hígado ahora representa una causa importante de morbilidad y mortalidad en esta población. Mundialmente, la tuberculosis (TB) es una infección secundaria clave que la padecen los infectados con VIH, y el número de casos de TB en el mundo está aumentando, causado en gran parte por la epidemia de VIH. Existe una necesidad evidente para realizar investigaciones dirigidas a la evaluación del impacto de las infecciones secundarias en el malfuncionamiento inmune y el progreso de VIH, y además el impacto de la infección de VIH en la historia natural y patogénesis de los patógenos coinfectados.

Complicaciones de la infección del VIH específicas del sistema de órganos

Las manifestaciones específicas del sistema de órganos también son parte de la infección y enfermedad del VIH. El mal funcionamiento y la mal absorción gastrointestinal se observan comúnmente en sujetos infectados con el VIH. La vía gastrointestinal es una de las rutas más importantes de la transmisión del VIH y aparenta ser un ambiente importante de la reproducción viral y el ambiente principal del agotamiento de las células T de CD4 en las etapas tempranas de la infección en los modelos de SIV (VIH símico). Los investigadores apoyados por los NIH están investigando la contribución de las OIs, las deficiencias micronutrientes, de las deficiencias adquiridas en las enzimas intestinales, las malignidades, y la infección potencial de VIH en las células en la vía gastrointestinal en las complicaciones gastrointestinales observadas en individuos infectados con el VIH. La infección del VIH también está asociada con múltiples alteraciones endocrinas, reflejando probablemente la interacción crítica entre los sistemas endocrino e inmune. Las complicaciones hematológicas, pulmonares,

renales, mucocutáneas y del corazón asociadas con el VIH también representan una causa de morbilidad en sujetos infectados. Los mecanismos patogénicos involucrados en todas estas manifestaciones del SIDA no se comprenden bien y están bajo investigación. Su definición permitirá un enfoque más razonable para las intervenciones preventivas y terapéuticas.

OBJETIVOS Y ESTRATEGIAS CIENTÍFICOS

OBJETIVO:

Describir los mecanismos virales, huéspedes e inmunes implicados en la transmisión, implantación y propagación de la infección de VIH en diversas poblaciones a través el espectro de edad, sexo y ambientes nacionales e internacionales.

- Determinar la función de los fenotipos/genotipos virales y dosis en la transmisión del virus libre de células y asociado con células, en varios líquidos del cuerpo en diferentes puntos de entrada.
- Determinar los mecanismos por los cuales los genes que manifiestan el virus y productos de genes virales regulan la reproducción de VIH e influyen la transmisión, implantación y propagación de la infección de VIH.
- Determinar las estructuras e interacciones de proteínas virales y huéspedes que son importantes para la transmisión, implantación y propagación de la infección de VIH.
- Describir los mecanismos por los cuales los genes manifestados en huéspedes y productos de genes regulan la reproducción de VIH e influyen la transmisión, implantación y propagación de la infección de VIH.
- Determinar las moléculas de las células y tipos de tejidos los cuales sirven como puntos de entradas y apoyan la propagación subsecuente de VIH.
- Describir los mecanismos por los cuales la inmunidad innata y adaptable influye la reproducción de VIH y modifica la transmisión, implantación y propagación de la infección de VIH.
- Describir los mecanismos por los cuales las infecciones secundarias influyen la transmisión, implantación y propagación de la infección de VIH.
- Evaluar la influencia de la prevención y tratamientos con respecto a los eventos tempranos en la transmisión, implantación y propagación de la infección de VIH.

Para facilitar las metas de investigaciones enumeradas anteriormente:

- Facilitar el traspaso de las percepciones nuevas de la biología estructural, biología computacional, genómica y proteómica para entender la etiología y patogénesis de la infección de VIH.
- Desarrollar aún más y utilizar modelos experimentales humanos, no humanos, *ex vivo*, y teóricos/matemáticos para analizar la transmisión e implantación de las infecciones lentivirales con énfasis en los modelos con relevancia directa hacia la infección de VIH humana y modelos que se dedican a asuntos importantes que no son fácilmente accesibles en los humanos.
- Promover el acceso aumentado y compartir muestras de pacientes claves, recursos de modelos de animales, reactivos de laboratorios, tecnologías y equipos nuevos, bases de datos de información, y ensayos virológicos e inmunológicos cuantitativos.
- Apoyar y ampliar las investigaciones innovadoras sobre la transmisión, implantación y propagación de la infección de VIH.
- Desarrollar y utilizar tecnologías naturales e innovadoras para obtener, mantener y ampliar el modelo de macaco de SIDA.

OBJETIVO:

Describir los mecanismos virales y huéspedes asociados con la patogénesis del malfuncionamiento del sistema inmune y el progreso de la enfermedad en las poblaciones diversas a través del espectro de la edad, el sexo y ambientes nacionales e internacionales.

- Determinar el impacto de eventos tempranos en la implantación y propagación sistemática de la infección de VIH en el curso clínico de la enfermedad.
- Definir los factores virológicos, huéspedes, farmacológicos, copatógenos y ambientales que contribuyen al progreso y no progreso de la enfermedad.
- Definir los factores virológicos y huéspedes que permiten que el VIH implante y mantenga una infección permanente *in vivo* en el ambiente de ambos individuos tratados y no con medicamentos.
- Describir los mecanismos del control inmune del huésped de la reproducción de VIH e investigar cómo la eficacia del control inmune puede variar a través del curso de la infección, cuando se identifican y localizan las células huéspedes infectadas y con la influencia de las intervenciones terapéuticas.
- Describir los mecanismos moleculares por los cuales los genes manifestados con el virus, productos de genes virales, y factores celulares de huéspedes regulan la reproducción de VIH e influyen la patogénesis.
- Determinar los factores que influyen la susceptibilidad de células seleccionadas hacia la infección de VIH y su habilidad a apoyar la reproducción de VIH.
- Determinar las estructuras de las proteínas virales y huéspedes que participan en los procesos que son la base del progreso de la enfermedad.
- Describir los mecanismos directos e indirectos que caracterizan el agotamiento inducido por el VIH y el malfuncionamiento de células/ tejidos seleccionados inmunes, que se concentran en:
 - ▶ la pérdida de subpoblaciones y clones de linfocitos T de CD4 específicos;
 - ▶ el impacto de la infección de VIH en los números, especialidades y funciones de la población de las células T;

- ▶ inmunopatogénesis causada viralmente, incluyendo activación inmune, muerte de las células, inducción de falta de sensibilidad, falta de regulación en el número y función de las células efectoras inmunes que no son los linfocitos T, y producción de factores huéspedes, incluyendo citocinas y otros mediadores;
 - ▶ el compromiso estructural y funcional de los órganos linfoides primarios y secundarios incluyendo células hematopoiéticas precursoras y sus microambientes;
 - ▶ influencias en el desarrollo del sistema inmune; y
 - ▶ disrupción de los mecanismos compensatorios de huéspedes que gobiernan la generación, regeneración, y homeostasis de las poblaciones de células T.
- Evaluar si se puede y hasta que punto los daños en el sistema inmune inducidos viralmente pueden invertirse después de la supresión de la reproducción de VIH por intervenciones terapéuticas.
 - Determinar la duración de vida y los caminos de desarrollo y regenerativos de los linfocitos T; explicar los mecanismos que regulan el tamaño y composición de las poblaciones de células T y cómo estos pueden cambiar con el tiempo.
 - Definir los indicadores y ensayos funcionales que aumentarán nuestro entendimiento y habilidad para analizar la función inmune innata y adaptable en los humanos, especialmente aquellos enfoques que permiten el análisis de la actividad *in vivo* del sistema inmune.
 - Definir los depósitos de la infección del virus que permiten la persistencia de VIH durante el curso de la infección de VIH, incluyendo en el ambiente de terapias y en la presencia de respuestas inmunes continuas.
 - Determinar los factores virales y huéspedes asociados con la respuesta clínica y falta de respuesta a las intervenciones terapéuticas en las personas infectadas con VIH.

Para facilitar las metas de las investigaciones enumeradas anteriormente:

- Desarrollar más y utilizar modelos experimentales humanos, no humanos, *ex vivo*, y teóricos / matemáticos para analizar la patogénesis de las infecciones lentivirales con énfasis en los modelos de relevancia directa a la infección de VIH humana y modelos que se dirigen hacia los asuntos importantes que no son fácilmente realizables en humanos.

- Promover el acceso aumentado y compartir muestras de pacientes claves, recursos de modelos de animales, reactivos de laboratorios, tecnologías y equipos nuevos, bases de datos de información, y ensayos virológicos y inmunológicos cuantitativos.
- Facilitar el traspaso de las percepciones nuevas de la biología estructural, biología computacional, genómica y proteómica para entender la etiología y patogénesis de la infección de VIH.
- Ayudar el traspaso de los hallazgos de investigaciones básicas y preclínicas hacia los estudios clínicos en humanos para progresar en el entendimiento, tratamiento, y prevención de la infección de VIH.

OBJETIVO:

Definir la etiología, patofisiología, y consecuencias de la infección de VIH y cambios metabólicos y de la composición del cuerpo relacionados con los tratamientos en las poblaciones diversas a través del espectro de la edad, sexo y ambientes nacionales e internacionales.

- Definir los mecanismos que caracterizan los cambios en el metabolismo, composición del cuerpo, crecimiento y desarrollo, y los riesgos de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, vascular y óseas:
 - ▶ determinar los efectos de las terapias antivirales y supresión de la reproducción del virus;
 - ▶ determinar la influencia de las etapas de la enfermedad;
 - ▶ determinar las contribuciones de los factores individuales virológicos y de huéspedes;
 - ▶ determinar las contribuciones de las OIs, falta de regulación hormonal, y otras consecuencias de la infección de VIH.
- Usar terapias que contienen eficazmente la reproducción de VIH para analizar los cambios subyacentes de los mecanismos patogénicos en el metabolismo, composición del cuerpo, crecimiento y desarrollo, y los riesgos a largo plazo de la diabetes, enfermedad ósea, y enfermedad cardiovascular aterosclerótica.
- Determinar los factores relacionados con la respuesta clínica, o la falta de ésta, a intervenciones terapéuticas contra cambios metabólicos y de composición corporal asociados con el SIDA, con crecimiento y desarrollo impedido, y con los riesgos a largo plazo de la diabetes y las enfermedades de los huesos y las cardiovascular arteroscleróticas.

Para facilitar las metas de las investigaciones enumeradas más arriba:

- Transferir la pericia del campo de investigaciones endocrinas, metabólicas, cardiovasculares, y óseas hacia el campo de VIH y promover el enlace entre los investigadores de VIH e individuos establecidos y los centros de excelencia en estas áreas de investigaciones.
- Promover los programas para facilitar el acceso y compartir las muestras de pacientes, recursos de modelos de animales, reactivos, tecnologías nuevas, equipo, bases de datos de información, y mecanismos de modelado/cálculos utilizados en las investigaciones metabólicas, cardiovasculares y óseas.

- Facilitar el traspaso de las percepciones nuevas de la biología estructural, biología computacional, genómica y proteómica para entender las complicaciones de las enfermedades metabólicas, endocrinas, vasculares y óseas asociadas con la infección y tratamiento de VIH.
- Apoyar el desarrollo de las técnicas nuevas y mejoradas de las investigaciones para confrontar las complicaciones emergentes metabólicas, endocrinas, cardiovasculares y óseas.
- Integrar los estudios metabólicos, endocrinos, cardiovasculares, y óseos en las pruebas de tratamientos continuos y planificados.

OBJETIVO:

Aclarar los factores etiológicos, cofactores, patogénesis, y consecuencias de las malignidades relacionadas con VIH en las poblaciones diversas a través del espectro de la edad, sexo, y ambientes nacionales e internacionales.

- Aclarar la función de la infección de VIH y el malfuncionamiento inmune asociado en el desarrollo de las malignidades asociadas con VIH.
- Aclarar la función de los reactivos contagiosos fuera del VIH, incluyendo patógenos nuevos, en el desarrollo de malignidades asociadas con VIH y desarrollar metodologías nuevas para la identificación de patógenos nuevos.
- Definir los procesos biológicos que caracterizan la transmisión y patogénesis de los patógenos contagiosos asociados con las malignidades relacionadas con el SIDA.
- Identificar los mecanismos por los cuales el malfuncionamiento inmune, oncogenes, genes contenidos, carcinógenos, y genes virales fuera del VIH y otros microbianos y proteínas, contribuyen al desarrollo de las malignidades asociadas con VIH; poner en correlación estos factores moleculares con los estudios epidemiológicos.
- Identificar las características del huésped que modifican el riesgo de las enfermedades malignas asociadas con el VIH.
- Determinar la función del control inmunológico hacia los agentes etiológicos contagiosos con respecto a su susceptibilidad a las malignidades asociadas con el SIDA.
- Utilizar las terapias que reprimen eficazmente la reproducción del VIH para analizar los mecanismos patogénicos de las malignidades relacionadas con VIH, y evaluar cómo las manifestaciones de las malignidades asociadas con VIH cambian por medio de dichas terapias.
- Determinar los factores asociados con la respuesta clínica y falta de respuesta a la intervención terapéutica antineoplásica en las personas infectadas con VIH.

Para facilitar las metas de las investigaciones enumeradas anteriormente:

- Promover los programas para facilitar el desarrollo y acceso aumentado hacia los modelos de animales *in vivo*, especímenes de pacientes para malignidades asociadas con VIH, compartir muestras de pacientes claves, reactivos de laboratorios, tecnologías y equipos nuevos, bases de datos de información, y ensayos virológicos y inmunológicos cuantitativos.
- Facilitar el traspaso de las percepciones nuevas de la biología estructural, biología computacional, genómica y proteómica para entender la etiología y patogénesis de las malignidades relacionadas con el SIDA.

OBJETIVO:

Aclarar los mecanismos y consecuencias de las enfermedades neurológicas asociadas con el VIH y el malfuncionamiento de comportamientos neurológicos en las poblaciones diversas a través del espectro de la edad, sexo, y ambientes nacionales e internacionales.

- Determinar las bases celulares y moleculares y mecanismos patogénicos que participan en el malfuncionamiento neurológico y de comportamientos neurológicos asociados con el VIH incluyendo:
 - ▶ identificar cómo entra el VIH, implanta la infección, se propaga y permanece en el sistema nervioso central (CNS por sus siglas en inglés);
 - ▶ analizar los efectos de la infección de VIH en poblaciones de células específicas y regiones del sistema nervioso;
 - ▶ investigar la conexión entre el malfuncionamiento de la barrera entre la sangre y el cerebro y la lesión neuronal;
 - ▶ determinar la relación de los factores virológicos, huéspedes (incluyendo la genética de las interacciones del virus y el huésped, farmacológicas, y ambientales hacia el malfuncionamiento neurológico asociado con el VIH (incluyendo neuropatías periféricas);
 - ▶ determinar las consecuencias de la actividad biológica de citocinas, otros mediadores, y sus receptores en el tejido neurológico con relación a la infección de VIH; y
 - ▶ desarrollar métodos para supervisar los niveles de la reproducción de VIH y consecuencias de la infección de VIH dentro del CNS de sujetos vivos.
- Determinar los factores asociados con la respuesta clínica y falta de respuesta a las intervenciones terapéuticas para complicaciones neurológicas y de comportamientos neurológicos de la enfermedad de VIH.
- Determinar los factores de huéspedes y virales que influyen el desarrollo de las cepas del VIH resistentes a medicamentos en el compartimiento del CNS.
- Determinar el impacto de la infección de VIH/CNS en el progreso sistémico de la enfermedad.

- Determinar la función del CNS como depósito de y refugio para la infección de VIH permanente.
- Definir los mecanismos del control inmunológico de VIH y OIs en el CNS.
- Desarrollar métodos para investigar, diagnosticar y supervisar trastornos neurológicos y de comportamientos neurológicos asociados con el VIH.
- Investigar los aspectos de la infección de VIH que influyen únicamente al sistema nervioso en desarrollo.
- Describir la función de los OIs, otras complicaciones de enfermedades y tratamientos de medicamentos en las complicaciones neurológicas y de comportamientos neurológicos de SIDA incluyendo el malfuncionamiento del CNS y neuropatías periféricas.
- Utilizar las terapias que reprimen eficazmente la reproducción del VIH para analizar los mecanismos patogénicos de las enfermedades neurológicas relacionadas con VIH y el malfuncionamiento de comportamientos neurológicos; evaluar cómo las manifestaciones de la neuropatogénesis asociada con VIH cambian por medio de dichas terapias.

Para facilitar las metas de las investigaciones enumeradas anteriormente:

- Desarrollar y utilizar modelos de animales apropiados (por ej., modelos de primados no humanos) de la infección de lentivirus de CNS que mejor demuestre los aspectos específicos del curso de la enfermedad de VIH/CNS humana en los tratamientos que son críticos para entender los trastornos neurológicos y de comportamientos neurológicos.
- Asegurar que la información, materiales, y especímenes que se necesitan para las investigaciones neurológicas de SIDA se recopile, catalogue, clasifique, guarde y sea distribuida apropiadamente, y promover el acceso y compartir las tecnologías y equipos nuevos.
- Estimular los enfoques nuevos multidisciplinarios para investigar la enfermedad neurológica asociada con el VIH y el malfuncionamiento de comportamientos neurológicos.
- Mejorar las tecnologías existentes y desarrollar nuevas para los indicadores bioquímicos y representación de imagen del malfuncionamiento neurológico.

- Facilitar el traspaso de las percepciones nuevas de la biología estructural, biología computacional, genómica y proteómica para entender la enfermedad neurológica relacionada con el VIH.
- Integrar los estudios neurológicos hacia la planificación y comportamiento de las pruebas de tratamientos.

OBJETIVO:

Aclarar los mecanismos patogénicos y consecuencias de las OIs e infecciones secundarias (especialmente HBV, HCV, TB y HPV por sus siglas en inglés) en individuos infectados con VIH en las poblaciones diversas a través del espectro de edad, sexo, y ambientes nacionales e internacionales.

- Realizar estudios de los mecanismos biológicos y patogénicos básicos de patógenos oportunistas y sus interacciones con el huésped, incluyendo la definición de:
 - ▶ flora normal;
 - ▶ puntos de entrada de patógenos oportunistas en el huésped humano;
 - ▶ procesos que caracterizan la implantación y propagación de la infección; y
 - ▶ mecanismos de los daños de sistemas de tejidos y órganos.
- Identificar y aclarar los factores de riesgos genéticos y ambientales asociados con la susceptibilidad hacia, el desarrollo de, y el progreso de las OIs.
- Analizar los efectos de las OIs e infecciones secundarias en el malfuncionamiento inmune y progreso de la enfermedad de VIH.
- Analizar cómo la infección de VIH cambia la historia natural y patogénesis de los patógenos de las infecciones secundarias.
- Aclarar los mecanismos de la función inmune que media la protección contra las OIs.
- Analizar los efectos de la reconstitución inmune asociada con la terapia de VIH en el curso clínico y la manifestación de las OIs e infecciones secundarias.
- Caracterizar las relaciones moleculares y filogenéticas de OIs significantes de SIDA, patógenos; normalizar y mejorar las técnicas del análisis filogenético; e integrar la clasificación específica de cepas de los datos a los estudios de la patogénesis, mecanismos de transmisión, y epidemiología de las OIs.

- Utilizar terapias que reprimen eficazmente la reproducción de VIH para analizar los mecanismos patogénicos de las OIs asociadas con el VIH, y evaluar cómo las causas, agentes, y manifestaciones de estas infecciones asociadas con VIH cambian por medio de esas terapias.
- Determinar los factores asociados con la respuesta clínica y falta de respuesta a las intervenciones terapéuticas contra las OIs e infecciones secundarias en las personas infectadas con VIH.
- Analizar los síndromes clínicos que se manifiestan en personas infectadas con VIH que no están asociados con patógenos oportunistas conocidos para poder identificar patógenos nuevos y caracterizar su biología y mecanismos patogénicos.

Para facilitar las metas de las investigaciones enumeradas anteriormente:

- Facilitar el traspaso de las percepciones nuevas de la biología estructural, biología computacional, genómica y proteómica para entender la etiología y patogénesis de las infecciones secundarias de VIH y OIs relacionadas con el VIH.
- Desarrollar y reconocer los ensayos de las respuestas inmunes oportunistas específicas de patógenos.
- Desarrollar las técnicas *in vitro* y modelos de animales para propagar y definir los ciclos vitales de los patógenos oportunistas asociados con la enfermedad de VIH.
- Desarrollar y reconocer los ensayos diagnósticos para la identificación confiable y rápida de las OIs asociadas con VIH.

OBJETIVO:

Aclarar la etiología, patogénesis, y consecuencias de los trastornos específicos de los órganos relacionados con el VIH en las poblaciones diversas a través del espectro de edad, sexo, y ambientes nacionales e internacionales.

- Investigar los mecanismos etiológicos y patogénicos y las consecuencias de las enfermedades, trastornos, etc. asociados con el VIH:
 - ▶ enfermedades gastrointestinales, incluyendo del hígado y biliares,
 - ▶ nefropatía,
 - ▶ malfuncionamiento endocrino,
 - ▶ trastornos hematológicos,
 - ▶ trastornos pulmonares,
 - ▶ enfermedad cardíaca y vascular,
 - ▶ enfermedad cutánea,
 - ▶ enfermedad oral, y
 - ▶ otros trastornos específicos de los órganos y tejidos.
- Utilizar terapias que repriman eficazmente la reproducción del VIH para analizar los mecanismos patogénicos de las complicaciones de los órganos y tejidos relacionadas con el VIH, y evaluar cómo las manifestaciones de las complicaciones de órganos y tejidos relacionadas con el VIH cambian debido a dichas terapias.
- Determinar los factores asociados con la respuesta clínica y falta de respuesta a las intervenciones terapéuticas contra los trastornos relacionados con el VIH.
- Utilizar los modelos de animales para investigar la etiología y patogénesis de trastornos asociados con lentivirus en los sistemas anteriores.

Para facilitar las metas de investigaciones enumeradas anteriormente:

- Facilitar el traspaso de las percepciones nuevas de la biología estructural, biología computacional, genómica y proteómica para entender la etiología y patogénesis de la infección de VIH.
- Integrar los estudios de los trastornos relacionados con el VIH en la planificación y comportamiento de las pruebas de tratamientos.

APÉNDICE A:

Institutos y Centros de los NIH

INSTITUTOS Y CENTROS DE LOS NIH

NCI	Instituto Nacional del Cáncer [National Cancer Institute]
NEI	Instituto Nacional de los Ojos [National Eye Institute]
NHLBI	Instituto Nacional del Corazón, Pulmones y Sangre [National Heart, Lung and Blood Institute]
NHGRI	Instituto Nacional de Investigaciones de Genomas Humanas [National Human Genome Research Institute]
NIA	Instituto Nacional sobre el Envejecimiento [National Institute on Aging]
NIAAA	Instituto Nacional sobre el Abuso de Alcohol y Alcoholismo [National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism]
NIAID	Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas [National Institute of Allergy and Infectious Diseases]
NIAMS	Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Músculo-Esqueléticas y de la Piel [National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases]
NICHD	Instituto Nacional de la Salud de Niños y Desarrollo Humano [National Institute of Child Health and Human Development]
NIDCD	Instituto Nacional de la Sordera y otros Trastornos Comunicativos [National Institute on Deafness and Other Communication Disorders]
NIDCR	Instituto Nacional de Investigaciones Dentales y Craniofaciales [National Institute of Dental and Craniofacial Research]
NIDDK	Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y de los Riñones [National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases]
NINDS	Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Embolia Cerebral [National Institute of Neurological Disorders and Stroke]
NIDA	Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas [National Institute on Drug Abuse]
NIHS	Instituto Nacional de Ciencias de la Salud Ambiental [National Institute of Environmental Health Sciences]
NIGMS	Instituto Nacional de Ciencias Médicas Generales [National Institute of General Medical Sciences]
NIMH	Instituto Nacional de Salud Mental [National Institute of Mental Health]

NINR	Instituto Nacional de Investigaciones sobre la Lactancia [National Institute of Nursing Research]
NLM	Biblioteca Nacional de la Medicina [National Library of Medicine]
CC	Centro Clínico Warren Grant Magnuson [Warren Grant Magnuson Clinical Center]
CIT	Centro de Tecnología de Información [Center for Information Technology]
NCCAM	Centro Nacional para la Medicina Complementaria y Alternativa [National Center for Complementary and Alternative Medicine]
NCRR	Centro Nacional para Recursos de Investigaciones [National Center for Research Resources]
FIC	Centro Internacional Fogarty [Fogarty International Center]
CSR	Centro para Análisis Científico [Center for Scientific Review]
NCMHD	Centro Nacional sobre la Salud de Minorías y Disparidades de la Salud [National Center on Minority Health and Health Disparities]
NIBIB	Instituto Nacional de Representación Biomédica y de Bioingeniería [National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering]

APÉNDICE B:

Grupo de Planificación para la
Etiología y Patogénesis de la
OAR para el año fiscal 2003

GRUPO DE PLANIFICACIÓN DE ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS DEL AÑO FISCAL 2003

Participantes fuera de los NIH

Dana H. Gabuzda, M.D., Co-presidente
Profesor Auxiliar de Neurología
División de Retrovirología Humana
Instituto Dana-Farber de Cáncer
Escuela de Medicina de Harvard

Connie Celum, M.D., Ph.D.
Profesor Auxiliar de Medicina, Alergia y
Enfermedades Contagiosas
Universidad de Washington

Mark Feinberg, M.D., Ph.D.
Profesor Auxiliar
Escuela Rollins de Salud Pública
Centro Regional Yerkes de Investigaciones de
Primados
Universidad de Emory

James A. Hoxie, M.D.
Profesor
División de Hematología/Oncología
Departamento de Medicina
Universidad de Pennsylvania

Beth D. Jamieson, Ph.D.
Profesor Residente Auxiliar
Departamento de Medicina, Hematología y
Oncología
Universidad de California, Los Angeles

Donald Philip Kotler, M.D.
Profesor de Medicina
Departamento de Medicina
Escuela de Médicos y Cirujanos de la
Universidad de Columbia

Alan L. Landay, Ph.D.
Profesor y Presidente Auxiliar
Departamento de Inmunología/Microbiología
Centro Médico Rush Presbyterian-St. Luke
Escuela Médica Rush

Sra. Brenda Lein
Directora
Departamento de Información y Abogacía
Instrucción de Proyectos

Katherine F. Ruiz de Luzuriaga, M.D.
Profesor Auxiliar
Departamento de Inmunología y Reumatología
Pediátrica
Escuela de Medicina de la Universidad de
Massachusetts

Marta L. Marthas, Ph.D.
Profesor Adjunto Auxiliar
Elizabeth Glaser Científico de Patología,
Microbiología, y Inmunología
Universidad de California, Davis

David T. Scadden, M.D.
Profesor Auxiliar de Medicina
Departamento de Medicina
Centro de Investigaciones de SIDA de
Massachusetts General
Hospital Massachusetts General

Timothy W. Schacker, M.D.
Profesor Auxiliar de Medicina
Director Auxiliar
División de Enfermedades Contagiosas
Escuela de Medicina de la Universidad de
Minnesota

Steven M. Wolinsky, M.D.

Profesor
Departamento de Enfermedades Contagiosas
Escuela de Medicina de la Universidad
Northwestern

Richard T. Wyatt, Ph.D.

Profesor
Departamento de Medicina
Instituto Dana-Farber de Cáncer
Diaconisa—Beth Israel

Participantes de los NIH

Fulvia D. Veronese, Ph.D., Co-presidenta

Coordinadora del Comité de Etiología y
Patogénesis
Oficina de Investigaciones de SIDA, NIH

Carl W. Dieffenbach, Ph.D.

Director Asociado
Programa de Ciencias Básicas
Dependencia de Investigaciones de Vacunas
División de SIDA
Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades
Contagiosas, NIH

Henry L. Francis, M.D.

Director
Centro de SIDA y Otras Consecuencias
Médicas del Abuso de Drogas
Instituto Nacional de Abuso de Drogas, NIH

Jeffrey D. Lifson, M.D.

Jefe
Laboratorio de Patogénesis Retroviral
Instituto Nacional de Cáncer, NIH

Barbara Linder, M.D., Ph.D.

Director de Programa
Complicaciones Clínicas de Endocrinología y
Diabetes
División de Diabetes, Endocrinología y
Enfermedades Metabólicas
Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades
Digestivas y de los Riñones, NIH

Dennis F. Mangan, Ph.D.

Jefe
Enfermedades Contagiosas y Dependencia de
Inmunidades
División de Investigaciones Externas
Instituto Nacional de Investigaciones Dentales
y Craneofaciales, NIH

Eugene O. Major, Ph.D.

Jefe
Laboratorio de Medicina Molecular y
Neurociencia
Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos
y Embolias Cerebrales, NIH

Leonid Margolis, D.Sc., Ph.D.

Jefe
Unidad de Interacciones Intercelulares
Laboratorio de Biofísica Celular y Molecular
Instituto Nacional de la Salud de Niños y
Desarrollo Humano, NIH

Jack Moye, Jr., M.D.

Oficial Médico
Dependencia de SIDA Pediátrica, de
Adolescentes y Materna
Centro para Investigaciones para Madres y
Niños
Instituto Nacional de la Salud de Niños y
Desarrollo Humano, NIH

George N. Pavlakis, M.D., Ph.D.

Jefe de Sección
Sección de Retrovirus Humano
Instituto Nacional del Cáncer, NIH

Hannah H. Peavy, M.D.

Oficial Médico
Grupo de Investigaciones Científicas de SIDA/
Tuberculosis
Instituto Nacional del Corazón, Pulmones y
Sangre, NIH

Louise E. Ramm, Ph.D.

Subdirectora
Centro Nacional para Recursos de
Investigaciones, NIH

Dianne M. Rausch, Ph.D.

Subdirectora
Centro para las Investigaciones de Salud
Mental sobre el SIDA
División de Trastornos Mentales,
Investigaciones de Comportamientos, y el
SIDA
Instituto Nacional de Salud Mental, NIH

Ranga V. Srinivas, Ph.D.

Jefe
Investigaciones del SIDA y Asociadas, IRG
Centro para el Análisis Científico, NIH

APÉNDICE C:

Lista de Siglas

LISTA DE SIGLAS

ART	terapia antiretroviral
ACTIS	Servicio de información de pruebas clínicas de SIDA
AIDS	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
AITRP	Programa internacional de entrenamiento e investigaciones de SIDA, FIC
ATI	Interrupción de tratamientos analítica
ATIS	Servicio de información de tratamientos de VIH/SIDA
AVEG/HVTN	Grupo de evaluación de vacunas de SIDA/Sistema de pruebas de vacunas de VIH
BSL	nivel de bioseguridad
B/START	Premio de evidencia de ciencia de comportamiento para la transición rápida
CAB	junta comunitaria de asesoría
CBO	organizaciones comunitarias
CDC	Centros para el control y prevención de las enfermedades
CFAR	Centros para investigaciones del SIDA
CIPRA	Programas internacionales comprensivos sobre investigaciones del SIDA
CMV	citomegalovirus
CNS	sistema nervioso central
CSF	líquido cerebroespinal
CTL	linfocitos de células T citotóxicos
DC	célula dendrítica
DHHS	Departamento de la Salud y Servicios Humanos
DNA	ácido desoxirribonucleico
DOT	terapia observada directamente
EBV	virus Epstein-Barr
FDA	Administración de Alimentos y Drogas
FIRCA	Premio de Colaboración de Investigaciones Internacionales Fogarty, FIC
GCP	Prácticas clínicas buenas
GCRC	Centro General de Investigaciones Clínicas

GI	gastrointestinal
GLP/GMP	prácticas buenas de laboratorios/producción buena de fabricación
HAART	terapia antiretroviral altamente activa
HBCU	Escuelas y Universidades Históricamente de Negros
HBV	virus de hepatitis B
HCFA	Administración de Finanzas de Cuidado de la Salud
HCV	virus de hepatitis C
HERS	Estudio de Investigaciones de Epidemiología de VIH
HHV	virus de herpes humano
HIV	virus de inmunodeficiencia humana
HPTN	Sistema de Pruebas de Prevención de VIH
HPV	papilomavirus humano
HRSA	Administración de Recursos y Servicios de la Salud
HVTN	Sistema de Pruebas de Vacunas de VIH
IC	Instituto y Centro
ICC	cáncer cervical invasor
IDU	usuario de drogas por inyección
IHS	Servicio de la Salud de Indios
IUD	dispositivo intrauterino
JCV	virus JC
KS	sarcoma de Kaposi
KSHV	virus de herpes de sarcoma de Kaposi
LRP	Programa de reembolso de préstamo, NIH
MAC	complejo de <i>mycobacterium avium</i>
MCT	transmisión materno-infantil
MDR-TB	tuberculosis resistente a múltiples drogas
MHC	complejo mayor de histocompatibilidad
MSM	hombres que tienen relaciones sexuales con hombres
N9	nonoxynol
NAFEO	Asociación Nacional para Oportunidades Imparciales en la Educación
NGO	organizaciones no gubernamentales

NHL	linfoma no Hodgkin's
NHP	primado no humano
NIH	Institutos Nacionales de la Salud
NRTIs	inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos
OAR	Oficina de Investigaciones de SIDA, NIH
OARAC	Oficina del Consejo de Asesoría de Investigaciones de SIDA
OD	Oficina del Director, NIH
OI	infección oportunista
PHS	Servicio de la Salud Pública
PML	leucoencefalopatía multifocal progresiva
RCMI	Centro de Investigaciones en Institución de Minorías
RCT	prueba clínicas al azar
RFIP	Programa de Infraestructura de Instalaciones de Investigaciones
RNA	ácido ribonucleico
RPRC	Centro Regional de Investigaciones de Primados
SAMHSA	Administración de Servicios de Abuso de Drogas y Salud Mental
SCID	inmunodeficiencia combinada severa
SHIV	virus de inmunodeficiencia humana símico quimérico
SIT	terapia intermitente programada
SIV	virus de inmunodeficiencia símica
SPF	libre de patógenos específicos
STD	enfermedades transmitidas sexualmente
STI	Interrupción de tratamientos estructurados
TB	tuberculosis
TI	interrupción de tratamiento
UNAIDS	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el SIDA
VEE	virus de encefalitis equina venezolana
VRC	Centro de Investigaciones de Vacunas
WHO	Organización de Salud Mundial
WIHS	Estudio de VIH entre Agencias de Mujeres

**Oficina de Investigaciones de SIDA, Institutos Nacionales de la Salud
Building 2, Room 4E19 (MSC 0255)
Two Center Drive, Bethesda, Maryland 20892
Tel: 301-496-3677, Fax: 301-496-4834**

**Copias adicionales están disponibles en el sitio del Web de OAR
oar.od.nih.gov**